

Tasa de respuesta y seguridad del propranolol en el tratamiento del hemangioma infantil en el área sanitaria de A Coruña

Autora: María Rodríguez Ruiz

Tesis doctoral UdC /2015

Director: Manuel Adolfo Gómez Tellado

Tutor: Francisco Javier de Toro Santos

Departamento de Medicina



Primera Parte

Programa regulado por el RD 99/2011: Ciencias de la Salud



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de Doutoramento en Ciencias da Saúde

D. Manuel Adolfo Gómez Tellado, Doctor por la Universidad de A Coruña, y profesor asociado en la Universidad de A Coruña

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado *“Tasa de respuesta y seguridad del propranolol en el tratamiento del hemangioma infantil en el área sanitaria de A Coruña”*, realizado por D^a María Rodríguez Ruiz, se ha llevado a cabo bajo su dirección y que se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña, lo que firma a efectos oportunos en A Coruña a 22 de mayo de 2015.

M. Gómez Tellado



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de Doutoramento en Ciencias da Saúde

D. Francisco Javier de Toro Santos, Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela y profesor titular de la Universidad de A Coruña

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado *“Tasa de respuesta y seguridad del propranolol en el tratamiento del hemangioma infantil en el área sanitaria de A Coruña”*, realizado por D^a María Rodríguez Ruiz, se ha llevado a cabo bajo su tutela y que se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña, lo que firma a efectos oportunos en A Coruña a 22 de mayo de 2015.

J. de Toro Santos

A mis padres, Concha y Fernando.

A mi hermana Alba.

Por todo.

Agradecimientos

Curiosamente, las últimas páginas que escribo de esta Tesis pasarán a convertirse en las primeras y seguramente, unas de las más leídas. Por esto, quiero aprovecharlas para dar las gracias a todos que han intervenido en la elaboración de esta Tesis, y que de una u otra forma han colaborado con su granito de arena a que haya podido terminarla. Gracias a todas aquellas personas que, aunque su nombre no aparezca en estas líneas, me han ayudado y me han animado a continuar durante todo este periodo.

A Manuel Gómez Tellado, director de esta Tesis, mi agradecimiento por ilusionarme con el proyecto y apoyarme en cada momento. Por su paciencia con cada corrección y por mejorar cada versión. Pero sobre todo, por conseguir que cada día me entusiasme con mi trabajo, por ser mi maestro, por enseñarme lo más bonito a lo que uno se puede dedicar, la Cirugía Pediátrica.

A Javier de Toro Santos, tutor de esta Tesis, por toda su ayuda, por resolver cada contratiempo y hacerlo todo más fácil.

A Jesús del Pozo, por su ilusión con este proyecto y su ayuda incesante, por todas las veces que tuve que ir a pedirle las fotos. Por su opinión y conocimiento.

Al Servicio de Epidemiología y Bioestadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, en especial a Sonia Pértega Díaz, por darle solución a mi problema estadístico, y lo que tiene solución, deja de ser un problema. Por su paciencia con mis preguntas y con mis dudas.

A los Residentes de Cirugía Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, en especial a Noelia Curros, compañera de residencia y de fútbolín, por su apoyo incondicional, por estar siempre ahí, por que sin ella todo sería más difícil. Gracias por todo, Noe.

A los miembros del Servicio de Cirugía Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario de Coruña.

A María Sobrido Prieto, por su ayuda en mis incontables dudas, por su apoyo en la exhaustiva revisión bibliográfica.

A todas esas personas que me han regalado su amistad y su tiempo, con las que se aprende tomando una cerveza, eso que no sale en los libros... A Gemma, Paula, Ana, Ali, Silvia, Bego, Dani, Guille, Miguel, Carmen, Lau... Gracias por todos esos ratos, que sin duda también forman parte de este trabajo.

Gracias a mis padres, Conchi y Fer, por hacerme independiente, por enseñarme desde pequeña que con esfuerzo y constancia no hay nada que no se pueda conseguir. Por mostrarme el camino por donde crecer, por su ejemplo.

Gracias a Alba, por ser hermana, por estar ahí siempre, cuando estás cerca y cuando estás lejos.

Gracias a David, por todo. Por darme todo, sin pedir nada. Por cada una de las pequeñas cosas que me das y que hacen grande cada día. Gracias.

A los niños con hemangioma infantil.

Índice

Índice de acrónimos	14
Índice de tablas	15
Índice de figuras	15
Resumen	16
Resumo	17
Abstract	18
1. Introducción y estado actual del tema	22
1.1. Definición	22
1.2. Recuerdo histórico	22
1.3. Epidemiología del hemangioma infantil	23
1.4. Localización	24
1.5. Tipos de hemangiomas	24
1.5.1. Patrón	25
1.5.2. Tipo	25
1.6. Asociaciones	26
1.6.1. PHACES.....	27
1.6.2. LUMBAR	28
1.6.3. Otras asociaciones descritas	28
1.7. Evolución natural del hemangioma infantil	29
1.7.1. Lesión precursora	29
1.7.2. Fase proliferativa	30
1.7.3. Fase de involución.....	30
1.7.4. Lesión residual	31
1.8. Patogénesis del hemangioma infantil	31
1.8.1. Origen placentario	31
1.8.2. Factores extrínsecos	32
1.8.3. Factores intrínsecos	32
1.9. Vasculogénesis y angiogénesis en el hemangioma infantil	33
1.9.1. Fase proliferativa	34
1.9.2. Fase de involución.....	34

1.9.3. Células madre multipotenciales.....	34
1.10. Diagnóstico.....	35
1.11. Pruebas complementarias	35
1.12. Diagnóstico diferencial	37
1.13. Anatomía Patológica e inmunohistoquímica.....	39
1.14. Tratamiento del hemangioma infantil.....	39
1.14.1. Corticoides	40
1.14.2. Interferón alfa-2a y 2b	41
1.14.3. Vincristina	41
1.14.4. Propranolol	42
1.14.5. Otros beta-bloqueantes.....	44
1.14.6. Tratamiento tópico	44
1.14.7. Tratamiento intralesional	45
1.14.8. Tratamiento láser.....	45
1.14.9. Cirugía	46
1.15. Complicaciones del hemangioma infantil.....	47
1.15.1. Ulceración	47
1.15.2. Alteraciones funcionales.....	48
1.15.3. Insuficiencia cardíaca	49
1.15.4. Alteraciones esqueléticas	49
1.15.4. Hipotiroidismo	49
2. Justificación del tema.....	54
3. Hipótesis.....	58
4. Objetivos	62
4.1. Objetivo principal	62
4.2. Objetivos secundarios.....	62
5. Aspectos ético legales	66
5.1. Confidencialidad de los datos.....	66
5.2. Comité Autonomico de la Ética de la Investigación.....	66
5.3. Consentimiento informado.....	66
5.4. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.....	66
5.5. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.....	67

5.6. Uso compasivo de medicamentos	67
---	-----------

Índice de acrónimos

ACO	Anticonceptivos orales
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ANSI	American National Standards Institute
CAEI	Comité Autonómico de Ética de la Investigación
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
D3	Desyodasa tipo 3
DIU	Dispositivo intrauterino
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EEII	Extremidades inferiores
EESS	Extremidades superiores
FGFR	Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos
FIV	Fecundación in vitro
GLUT-1	Transportador de Glucosa tipo 1
Haem EC	Células endoteliales de Hemangioma Infantil
HenSC	Hemangioma derived Stem Cells
HI	Hemangioma Infantil
IFN	Interferón
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
NICH	Hemangioma Congénito No Involutivo
PDGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas
RICH	Hemangioma Congénito Rápidamente Involutivo
T3	Tirosina
TEM-8	Marcador de Tumor Endotelial 8
TSH	Hormona Estimulante del Tiroides
VEGF	Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
VEGFR	Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
WT-1	Marcador del Tumor de Wilms 1

Índice de tablas

<i>Tabla 1 - Tipos de HI según la ISSVA</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 2 - Asociaciones de HI según la ISSVA</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 3 - Clasificación de la ISSVA</i>	<i>37</i>

Índice de figuras

<i>Figura 2 - Distribución de los HI: focal, multifocal y segmentario</i>	<i>25</i>
<i>Figura 3 - Tipos de hemangiomas infantiles</i>	<i>26</i>
<i>Figura 7 - Evolución del hemangioma infantil</i>	<i>29</i>
<i>Figura 10 - Eco doppler de un hemangioma infantil</i>	<i>36</i>
<i>Figura 14 - Primer paciente tratado con propranolol. A: antes del tratamiento. B: tras una semana de tratamiento. C: 6 meses de tratamiento y D: 9 meses de tratamiento (105)</i>	<i>42</i>
<i>Figura 15 - Telangiectasia residual antes y después del tratamiento láser</i>	<i>46</i>

Resumen

El hemangioma infantil es un tumor vascular que afecta del 3 al 10% de los lactantes. Presenta una evolución natural característica, con una fase de crecimiento rápido durante los primeros meses de vida, seguida de estabilización e involución espontánea hasta su desaparición sobre los 5 a 7 años de vida. Pueden quedar restos residuales en forma de telangiectasias o lesión fibroadiposa en su lugar de asiento.

El año 2008 se comenzó a utilizar de manera compasiva el propranolol como tratamiento de primera línea en estos pacientes. Desde entonces, pacientes controlados en la consulta de anomalías vasculares pediátricas del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña han recibido dicho tratamiento.

Realizamos un estudio retrospectivo donde se analizan datos presentes en la historia clínica, así como material fotográfico de los pacientes con hemangioma infantil controlados nuestra consulta que han recibido tratamiento con propranolol entre el 2009 y el 2014. También recogemos los datos de los pacientes que, durante ese periodo, no han sido tratados con propranolol.

Observamos que la mayoría de los hemangiomas infantiles los encontramos en niñas, son superficiales y de distribución focal. La localización más habitual es la cabeza. Existe una alta tasa de prematuridad y bajo peso al nacimiento. La complicación más frecuente es la ulceración. Obtuvimos que una dosis de 1 mg/ kg/ 24 horas de propranolol en 2 tomas durante 8 a 10 meses es efectiva en el tratamiento del hemangioma infantil con escasos efectos secundarios, donde la variable más importante en el tratamiento es la edad de inicio del mismo.

Resumo

O hemanxioma infantil é un tumor vascular que afecta ao 3-10 % dos nenos. Ten unha historia natural característica, cunha fase de rápido crecemento durante o primeiro ano de vida, logo dunha estabilización e involución ata á súa desaparición ao longo dos 5-7 anos. Poden quedar restos residuais como telangiectasias ou lesión fibroadiposa.

Dende 2008, comezouse a usar de maneira compaixiva o propranolol como tratamento de primeira liña nestes doentes. Dende entón, nenos controlados na consulta de anomalías vasculares pediátrica do Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña recibiron este tratamento.

Realizamos un estudo retrospectivo cos datos presentes na ficha médica, así como material fotográfico de doentes con hemanxioma infantil controlados na consulta de anomalías que foron tratados con propranolol entre 2009 e 2014. Recollemos tamén os datos de doentes que, durante ese período, non foron tratados con propranolol.

Notamos que a maioría dos hemanxiosmas infantís atópanse nas nenas, son de distribución focal e superficiais. A localización máis común é a cabeza. Hai unha alta taxa de prematuridade e baixo peso ó nacemento. A complicación máis común é a ulceración. Vimos que unha dose de 1 mg / kg / 24 horas de propranolol en dúas tomas durante 8-10 meses foi eficaz no tratamento do hemanxioma infantil con poucos efectos secundarios, onde a variable máis importante do tratamento é a idade de inicio do mesmo.

.

Abstract

Infantile haemangioma is a benign vascular tumor affecting 3-10% of infants. It shows a characteristic natural development, with a rapid growth phase during the first months of life, followed by stabilization and spontaneous involution until its demise throughout 5-7 years. However there could be residual telangiectasis or fibrofatty lesions instead.

Since 2008, propranolol became the first-line treatment in these patients, which was administered as compassionate treatment being not formally defined indications in this pathology. Ever since, patients controlled at the pediatric vascular anomalies consultation in the University Hospital Complex of A Coruña, have received such treatment.

We retrospectively analyzed data present in the medical record, together with photographic material taken from patients with infantile haemangioma controlled at the pediatric vascular anomalies consultation, that have been treated with propranolol from 2009 to 2014. We also gathered data from patients who, during that period, failed to be treated with propranolol.

Most of infantile haemangiomas are found in girls, are superficial and with a focal distribution, being the head its most common location. There is a high rate of prematurity and low birth weight. The most usual complication is ulceration. We suggest a dose of 1 mg / kg / 24 hours of propranolol taken in two divided doses for 8-10 months as effective in the treatment of infantile haemangioma with few side effects, where the most important variable in the treatment is the age at onset.



INTRODUCCIÓN

1. Introducción y estado actual del tema

1.1. Definición

La Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA), reunida en Melbourne en abril del 2014, actualiza su clasificación de las lesiones vasculares y describe 2 tipos de anomalías: tumores y malformaciones vasculares (1). El hemangioma infantil (HI) es el tumor benigno más frecuente de la infancia, caracterizado por un crecimiento rápido, debido a una hiperplasia endotelial, seguido de una fase de involución progresiva (2).

El aspecto clínico del hemangioma infantil va a depender de la fase en la que se encuentre en su evolución natural, así como del grado de afectación cutánea que presente (superficial, profundo o mixto) y de su localización.



Hématoncie framboisée.
Figura 1 - L'Hématoncie framboisée (Alibert's *Nosologie Naturelle*, 1817). Tomado de Mulliken & Young's *Vascular Anomalies*

1.2. Recuerdo histórico

A lo largo de los siglos ha existido la creencia de que, las *marcas de nacimiento* que presentan algunos niños, se debían a emociones o sensaciones que la madre tenía durante el embarazo. Se culpaba a las madres de que sus deseos, antojos o aversiones, quedaban reflejadas en el hijo al nacimiento. Esto incluía a los hemangiomas infantiles, que se creía que eran debidos a un excesivo deseo de frutos rojos en el embarazo, o a mirar demasiado tiempo a objetos de dicho color.

Los hemangiomas infantiles han recibido a lo largo de la historia diversos nombres, como nevus fresa, hemangioma inmaduro, hemangioma capilar, hemangioma cavernoso o angioma simple. Además, la palabra hemangioma, se ha utilizado para denominar prácticamente cualquier tipo de lesión vascular, lo que conlleva a error.

Virchow (1863) fue el primero en examinar un hemangioma infantil bajo el microscopio, y describió que eran el resultado del crecimiento de nuevos vasos, no solamente de la dilatación de vasos preexistentes. Sugirió que estos tumores estaban latentes en el embrión y que comenzaban a crecer tras el nacimiento. Ribbert (1898)

concluyó que los hemangiomas eran verdaderas neoplasias que invadían el tejido. A lo largo del siglo XX surgieron múltiples teorías acerca de los hemangiomas y su posible origen embrionario, desde que se trataban de un remanente filogenético de agrupaciones vasculares que servían de pulmones accesorios de la piel en anfibios primitivos (Laidlow y Muray, 1933); hasta que eran un secuestro embrionario de células angioblásticas multipotenciales (Pack y Miller, 1950).

1.3. Epidemiología del hemangioma infantil

El HI es el tumor más frecuente de la infancia, con una incidencia del 4 al 12% en niños caucásicos (3-5). La mayoría aparecen entre la primera y la cuarta semana de vida, aunque los hemangiomas profundos habitualmente se diagnostican de manera más tardía, pasados los 2 ó 3 meses de vida.

Según un estudio prospectivo llevado a cabo con 1058 pacientes con HI, éstos son más frecuentes en niñas, de raza blanca, prematuras y producto de gestación múltiple (6). También observaron que la edad materna era significativamente mayor y que había mayor incidencia de placenta previa y pre-eclampsia.

La prevalencia del hemangioma también parece aumentar en niños cuyas madres han sido sometidas a biopsia de vellosidades coriales, más que a amniocentesis. (7-9)

El ratio hombre-mujer del hemangioma es de 1:3 (10). El predominio femenino es mayor en aquellos que presentan hemangiomas alarmantes por comprometer alguna función vital o en los asociados a síndromes (11-13). Por otra parte, en grandes prematuros, el ratio es prácticamente de 1:1 (14, 15). Esto podría explicarse porque los prematuros son más frecuentemente varones.

El bajo peso al nacimiento (<2500g) parece ser el factor de riesgo más importante para presentar un hemangioma infantil, así como una historia familiar positiva (16). La presencia de múltiples hemangiomas también es más frecuente en niños prematuros. De cualquier modo, los hemangiomas en niños prematuros presentan la misma evolución, con similar tiempo de regresión que niños a término.

1.4. Localización

Los HI se localizan habitualmente a nivel cutáneo. El lugar de asiento más frecuente es la cabeza y el cuello (60%), seguido del tronco (25%) y las extremidades (15%) (10).

Se han descrito hemangiomas extracutáneos en prácticamente cualquier órgano (17-21). La localización más frecuente de éstos es el hígado, seguida de pulmón, sistema nervioso central e intestino (22). Habitualmente, los pacientes con hemangiomas viscerales, suelen presentar múltiples lesiones a nivel cutáneo. Un estudio llevado a cabo por Hughes et al, describió hemangiomas hepáticos en el 45% de los pacientes con múltiples hemangiomas infantiles, en el 25% de los que presentaban 6 o más lesiones y en el 12-14% de los que tenían un hemangioma de gran tamaño o más de 3 pequeños (23). Similares porcentajes obtuvieron Maruani et al (24). En general, cualquier niño con 5 o más lesiones cutáneas, es susceptible de presentar afectación visceral, sobre todo a nivel hepático, por lo que está indicada la realización de una prueba de imagen para su despistaje.

1.5. Tipos de hemangiomas

La ISSVA clasifica los hemangiomas infantiles, en función del patrón que presentan, en: focales, multifocales, segmentarios o indeterminados. Además existen diferentes tipos según las capas de la piel afectadas: superficial, profundo, mixto y reticular o abortivo (1).



Hemangioma Infantil

Patrón	Tipo
<ul style="list-style-type: none">- Focal- Multifocal- Segmentario- Indeterminado	<ul style="list-style-type: none">- Superficial- Profundo- Mixto (Superficial + Profundo)- Reticular / Abortivo- Otro

Tabla 1 - Tipos de HI según la ISSVA

1.5.1. Patrón

- Focal: Es la forma más frecuente de presentación del hemangioma infantil, de manera aislada en cualquier localización.
- Multifocal: El 20% de los niños con HI presentan múltiples lesiones cutáneas. Habitualmente se trata de lesiones de pequeño tamaño, escasamente elevadas y de forma redondeada. También podemos encontrar en un mismo paciente varias lesiones de mayor tamaño y de las características típicas de los hemangiomas.

Este tipo de hemangiomas asocia frecuentemente afectación visceral, sobre todo a nivel hepático, por lo que está indicado su despistaje.

- Segmentario: Se tratan de HI con una localización característica, según el patrón de desarrollo embrionario. (25, 26)



Figura 2 - Distribución de los HI: focal, multifocal y segmentario

1.5.2. Tipo

- Superficial: Es la forma más común de presentación de los HI, representando entre el 50 y 70% de los mismos. Presenta afectación de la dermis superficial, con clara delimitación con la piel normal, de color carmesí intenso. Son lesiones ligeramente elevadas, de superficie empedrada.
- Profundo: Se trata de un hemangioma que prolifera en la dermis profunda o en el tejido celular subcutáneo que puede presentar piel de características normales por encima, aunque habitualmente encontramos telangiectasias o coloración azulada a nivel cutáneo. Pueden confundirse con malformaciones venosas o linfáticas, sobre todo si se localiza a nivel cervicofacial.
- Mixto: Presenta componente superficial, así como profundo. Constituye el 25-35% de los hemangiomas infantiles.

- Reticular o abortivo: Se tratan de hemangiomas que infiltran la dermis presentando escasa elevación, con vasos finos de aspecto reticular y con márgenes irregulares, de manera no homogénea (27). Pueden confundirse con malformaciones capilares, cutis marmorata telangiectásica congénita o síndrome de Parkes-Weber, pero estos hemangiomas son GLUT-1 positivo, a diferencia de las otras lesiones.



Superficial



Profundo



Mixto



Reticular

Figura 3 - Tipos de hemangiomas infantiles

1.6. Asociaciones

La ISSVA describe 2 asociaciones de hemangiomas infantiles con lesiones a diferentes niveles: asociación PHACES y otra asociación conocida como LUMBAR, SACRAL o PELVIS (1).

Hemangioma Infantil

Asociación con otras lesiones	
PHACES	Malformaciones en la fosa posterior, Hemangioma, Anomalías arteriales, Anomalías cardíacas, Anomalías oculares, fisura eSternal y/o rafe supraumbilical
LUMBAR/SACRAL/PELVIS	Hemangioma inferior, Anomalías urogenitales, Ulceración, Mielodisplasias, Deformidades óseas, Malformaciones Anorrectales, Anomalías arteriales, Anomalías renales

Tabla 2 - Asociaciones de HI según la ISSVA

1.6.1. PHACES



Figura 4 - Paciente con PHACES

La asociación de HI facial con otras anomalías estructurales ha sido descrita en numerosas ocasiones. Pascual-Castroviejo en 1978 describió en 7 niñas con hemangiomas faciales extensos, la presencia de anomalías intracraneales que incluían malformación Dandy-Walker, hipoplasia cerebelosa o distribución anormal de las principales arterias cerebrales (28). Posteriormente se conocería como síndrome de Pascual-Castroviejo tipo II (29).

El acrónimo PHACE fue descrito por Frieden et al en 1996 (30) para resumir los hallazgos de estas asociaciones: Malformaciones en la fosa **P**osterior, **H**emangioma, anomalías **A**rteriales, anomalías **C**ardíacas y anomalías oculares (**E**ye). Posteriormente se añadió la letra S al final del acrónimo, para reflejar anomalías esternales (**S**ternal) y alteraciones supraumbilicales a nivel del rafe (12). Existen una serie de criterios mayores y menores para el diagnóstico de PHACES (31), aunque el 70% de los pacientes con esta asociación presenta una única manifestación extracutánea (12). A

menudo encontramos las malformaciones de manera ipsilateral al hemangioma facial. El sexo femenino presenta esta asociación de manera mucho más frecuente que el masculino, en razón 9:1 (11-13).

La presencia de un hemangioma extenso a nivel facial es indicación de realización de pruebas complementarias para descartar la

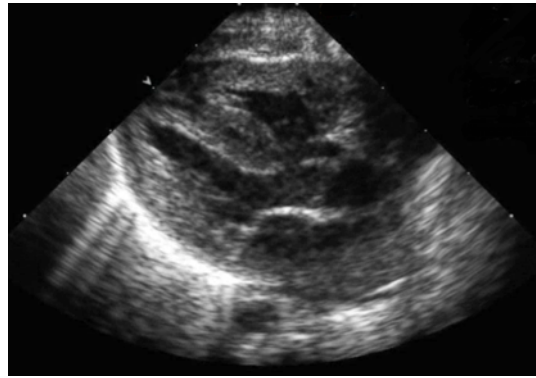


Figura 5 - Ecocardiograma de un Fallot en paciente con PHACES

asociación PHACES, incluyendo valoración oftalmológica, neurológica y cardiológica del paciente con realización de pruebas complementarias como ecocardiograma, resonancia torácica o cerebral.

1.6.2. LUMBAR



Figura 6 - Paciente con LUMBAR

Los acrónimos PELVIS, SACRAL y LUMBAR fueron propuestos de manera análoga al PHACES para describir la asociación de hemangioma infantil localizado a nivel lumbosacro, con otras anomalías estructurales (32-34). El acrónimo que mejor resume estas asociaciones es LUMBAR: hemangioma a nivel Lumbosacro o de las extremidades inferiores, anomalías Urogenitales, Ulceración, Mielodisplasia,

deformidades óseas (**B**ony), malformaciones **A**no-rectales y **A**rteriales y anomalías Renales.

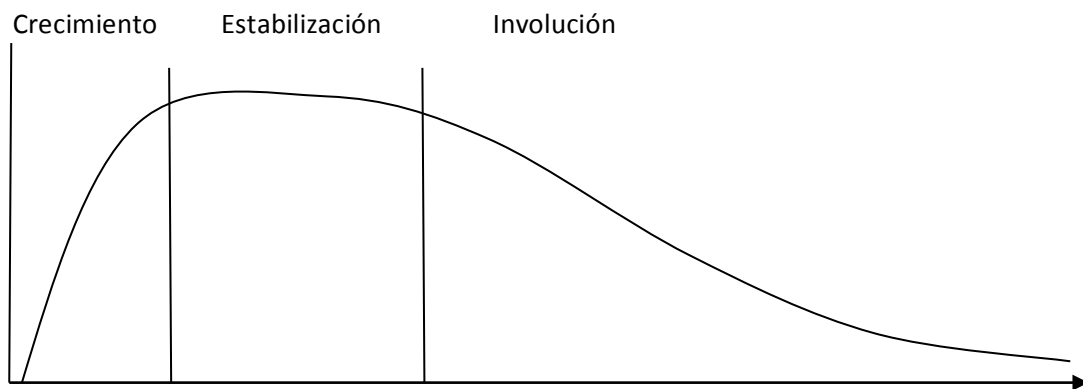
1.6.3. Otras asociaciones descritas

Se han descrito múltiples casos aislados de distintas anomalías asociadas a hemangiomas infantiles en distintas localizaciones. Podemos encontrar hemangioma infantil asociado a patologías frecuentes de la infancia, como pueden ser la enfermedad atópica, la presencia de alergia frente a distintos patógenos o eccema (35), así como a la presencia de nevus melanocítico congénitos (36). Patologías menos frecuentes también se han descrito en asociación con el hemangioma infantil: hemangioma cerebeloso asociado a hemangiomatosis múltiple (37), hamartoma

hepático mesenquimatoso (38), secuestro pulmonar intralobar (39), aplasia de glándulas submandibulares (40), sinus pericranii (41) o la presencia de atresias intestinales múltiples en paciente con hemangiomatosis múltiple.

1.7. Evolución natural del hemangioma infantil

El HI presenta una evolución característica que, en la mayoría de las ocasiones, nos va a permitir su diagnóstico sin precisar ninguna prueba complementaria. Presenta una fase de crecimiento rápido tras el nacimiento, seguida de una estabilización y una involución lenta hasta la práctica desaparición de las lesiones.



Fase proliferativa



Fase involución

Figura 7 - Evolución del hemangioma infantil

1.7.1.Lesión precursora

El HI no está presente en el momento del nacimiento, lo que lo diferencia de los hemangiomas congénitos: RICH (Hemangioma Congénito Rápidamente Involutivo) y NICH (Hemangioma Congénito No Involutivo). Sin embargo, en el 30% de las ocasiones,

podemos encontrar, al nacimiento, una lesión precursora en el lugar de asiento del hemangioma. Se trata de una mácula eritematosa, un área blanquecina, una marca equimótica o una telangiectasia rodeada de un halo pálido. (42, 43)

1.7.2. Fase proliferativa

La característica principal del HI es su crecimiento rápido que comienza tras el nacimiento. Su apariencia puede ser variable, dependiendo de las capas de la piel a las que afecte, superficial, profundo o mixto, como se vio previamente. Habitualmente esta fase llega a su apogeo en torno a los 6 ó 7 meses de vida, estabilizándose la curva de crecimiento a los 10 meses (44).

1.7.3. Fase de involución

El crecimiento del hemangioma se estabiliza en torno a los 8 a 12 meses de vida, y posteriormente comienza con una lenta regresión. Habitualmente la involución de la lesión comienza en la parte más central y se va expandiendo de manera centrífuga hacia la periferia del hemangioma, de tal manera que la zona central de un hemangioma puede comenzar su involución, mientras que en la parte más periférica continúa la proliferación.

Uno de los primeros signos de regresión, es la pérdida de brillo de la lesión hacia un tono azulado más apagado. La lesión está más blanda y la piel que la recubre está menos tensa. Posteriormente aparece un color blanquecino en el centro de la lesión que se va expandiendo hacia la periferia al mismo tiempo que va disminuyendo el volumen de la lesión.

El 50% de los hemangiomas parecen estar resueltos a los 5 años de vida, y el 70% a los 7 años, y la mejoría continúa en el resto de niños hasta los 10 ó 12 años. En general ni el sexo, la raza, la localización, el tamaño ni el tipo de hemangioma influye en el tiempo de regresión (10).

La involución sucede de forma similar en los hemangiomas superficiales y en los profundos. Los niños prematuros con bajo peso al nacimiento presentan también la misma evolución que niños a término (10).

Las lesiones de pequeño tamaño de pacientes con hemangiomatosis múltiple, habitualmente desaparecen de una manera más precoz.

1.7.4. Lesión residual

En el 50% de los hemangiomas, encontraremos una piel prácticamente normal tras la involución. El otro 50% va a mostrar cierta atrofia residual, telangiectasias o tejido fibroadiposo.

Si se produjo ulceración en la fase proliferativa, va a dejar una cicatriz en su lugar de asiento.

Los hemangiomas pediculados suelen dejar residuo fibroadiposo, por alteración en las fibras elásticas de la dermis, que no van a volver a la posición original.

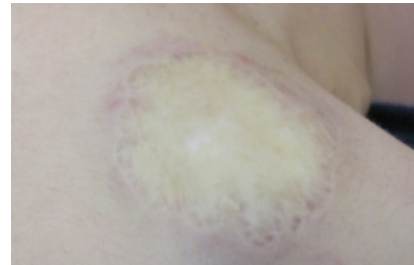


Figura 8 - Cicatriz residual en hemangioma ulcerado

Dependiendo del lugar de asiento del hemangioma, al desaparecer podemos encontrar una serie de cambios permanentes, como la disminución de la densidad capilar en un hemangioma en cuero cabelludo, expansión de la ceja, ensanchamiento de la punta de la nariz en hemangiomas en Cyrano, etc.

1.8. Patogénesis del hemangioma infantil

A pesar de los estudios de investigación llevados a cabo sobre la patogénesis del hemangioma infantil, la etiología y fisiopatología de estos tumores sigue siendo una incógnita. Existen varias hipótesis sobre la formación de los hemangiomas. Se cree que el hemangioma infantil se debe a una alteración a nivel del crecimiento y la diferenciación endotelial. Este exceso de proliferación endotelial puede ser consecuencia de una causa extrínseca, por estímulo excesivo o inhibición insuficiente de la mitosis celular; o bien por una causa intrínseca de la propia célula.

1.8.1. Origen placentario

Una de las teorías del origen de los hemangiomas describe al trofoblasto placentario como posible candidato para el origen de los hemangiomas. Existen varios datos que apoyan esta teoría, los hemangiomas infantiles son más frecuentes en madres que han sido sometidas a biopsia de vellosidades coriales, más que amniocentesis (8). Esta biopsia daría lugar a una perturbación a nivel de la placenta, pudiendo producir embolización de tejido placentario que no ocurre en la amniocentesis. Por otra parte, la evolución característica del hemangioma, con crecimiento rápido, estabilización e

involución, recuerda al desarrollo de la placenta tras la concepción, que experimenta un gran desarrollo durante la gestación, seguido de la involución tras el alumbramiento. Además, ambos tipos celulares, los trofoblastos placentarios y las células del hemangioma infantil, comparten marcadores celulares como pueden ser el GLUT-1, antígeno Lewis Y, Fc gamma- Receptor tipo II o la merosina (45). Todos estos datos nos podrían hacer pensar en que el hemangioma infantil podría derivar de células de origen placentario.

1.8.2. Factores extrínsecos

- **Factores hormonales:** La secreción hormonal endógena puede favorecer el desarrollo y el crecimiento de los hemangiomas infantiles. En 1984 surgió la teoría de que los hemangiomas infantiles contenían receptores de esteroides, lo cual regularía su proliferación (46). También se encontraron niveles altos de estrógenos en niños con hemangioma, así como receptores para estrógenos, progesterona y andrógenos en biopsias de hemangioma (47).

La eritropoyetina, hormona utilizada en el tratamiento de la anemia en el paciente pretérmino, parece influir en crecimiento de los hemangiomas (48). La expresión de abundantes receptores para la eritropoyetina en el endotelio del hemangioma infantil, podría explicar el crecimiento de estas lesiones.(49).

- **Alteración del medio local:** un cambio en el ambiente local podría generar un estímulo para el endotelio o la célula precursora para su proliferación. Las células estromales del hemangioma infantil parece que liberan VEGF-A (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular tipo A) (50) que estimularían receptores que se expresan en la fase proliferativa del hemangioma infantil, receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular tipo 1 y 2 (VEGFR-2, VEGFR-1) por lo que favorecería su crecimiento (51-54).

1.8.3. Factores intrínsecos

Los hemangiomas infantiles pueden tener su origen en una alteración genética a nivel de una célula endotelial progenitora, bien a nivel somático o germinal (55). Según varios estudios genéticos, una mutación a nivel del cromosoma 5q podría estar involucrada en la formación de hemangiomas infantiles (56-58). En esta región se localizan tres genes de interés: VEGFR-3, PDGFR- β (Receptor del factor de Crecimiento

derivado de las plaquetas tipo beta) y FGFR-4 (Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos).

Un laboratorio realizó la secuencia de 24 genes involucrados en la proliferación celular endotelial, migración y adhesión a la matriz extracelular o en la regulación de la expresión de VEGF-A (54, 59-61). Tras sus estudios, lanzaron la hipótesis de que una mutación a nivel de VEGFR-2 y TEM8 (marcador de tumor endotelial 8), da lugar a la formación de una proteína de membrana que regula negativamente la actividad de la β -integrina, y la activación de VEGFR-1. Como resultado, la disminución de la expresión de VEGFR-1, permite a VEGF-A la activación de VEGFR-2, lo que daría lugar a la proliferación de las células endoteliales del hemangioma.

1.9. Vasculogénesis y angiogénesis en el hemangioma infantil

La vasculogénesis se define como la formación de vasos sanguíneos a partir de células endoteliales progenitoras, *de novo*; mientras que la angiogénesis se trata de la extensión de vasos ya formados, la proliferación de células endoteliales previamente diferenciadas a partir de vasos preexistentes.

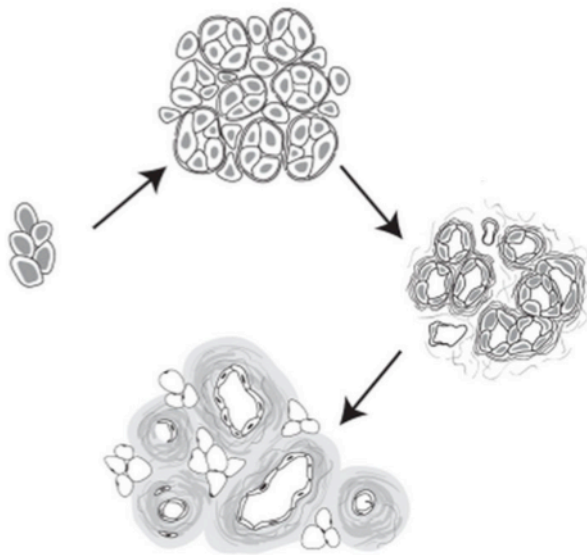


Figura 9 - Evolución del hemangioma infantil

Actualmente, se considera la vasculogénesis el principal mecanismo por el cual se forman los vasos del hemangioma, a partir de una célula precursora. Esta idea surge tras el aislamiento en su interior de células inmaduras, que podrían proceder de células precursoras que permanecen en el interior de la lesión, o bien de células reclutadas por el hemangioma a partir de un reservorio de células

progenitoras (placenta o médula ósea). Una vez iniciado el crecimiento tumoral, la angiogénesis también puede contribuir en el proceso (62).

1.9.1. Fase proliferativa

La fase proliferativa tiene lugar durante los primeros 5 a 7 meses de vida. Tras un estímulo sobre un pequeño grupo de células primitivas, éstas comienzan a dividirse (63). Se produce un aumento de la expresión de factores y receptores angiogénicos, como son el VEGF-A, VEGFR-1 y VEGFR-2, Tie-2, angiopoyetina-2, dando lugar a una hiperplasia celular endotelial con un aumento de la actividad enzimática de la matriz extracelular y un adelgazamiento de la membrana basal bajo los grupos de células endoteliales que se están dividiendo (51-53, 64).

Esta fase se caracteriza por una hipercelularidad, con grupos de células endoteliales que se disponen formando pequeños canales vasculares donde apenas se distinguen luces vasculares. Los pericitos se sitúan rodeando estos nuevos vasos en formación (65, 66).

1.9.2. Fase de involución

A partir de los 7 a 10 meses de edad, se produce una disminución dramática de la tasa de crecimiento del hemangioma, con una regresión espontánea del tumor. Hay un periodo de tiempo en el que conviven zonas de proliferación con zonas de apoptosis (67, 68). El estímulo proliferativo va disminuyendo de manera progresiva, disminuyendo el número de mitosis. Se produce una diferenciación de células endoteliales, dando lugar a la formación de canales vasculares más prominentes, con células endoteliales más aplanadas y una membrana basal multilaminada que rodea a los vasos (65). Además encontramos pericitos incrustados en la membrana basal, rodeando los vasos del hemangioma. Se produce un depósito progresivo de tejido fibroadiposo perivascular.

En la fase final de la involución, alrededor de los 8 años de vida, encontramos escasos canales vasculares de paredes estrechas formados por células endoteliales maduras, pero sobre todo predominan adipocitos y tejido conectivo.

1.9.3. Células madre multipotenciales

La teoría de que el hemangioma infantil pudiera proceder de una célula progenitora indiferenciada ya surge en el siglo XIX. A mediados del siglo XX se desarrolla la idea del posible origen a partir de un secuestro de mesodermo embrionario o de la activación

de angioblastos silentes. En los años 90, comienza a hablarse de un progenitor vascular primitivo que daría lugar a células endoteliales y pericitos (69).

Recientemente se han aislado células multipotenciales a partir de muestras de pacientes con hemangiomas infantiles en fase proliferativa, denominadas HemSC (Hemangioma-derived Stem Cells). Las HemSC muestran alta capacidad de proliferación y se pueden diferenciar en varios linajes celulares, dando lugar a los vasos que configuran el hemangioma (62).

1.10. Diagnóstico

El diagnóstico del HI va a ser posible mediante la historia clínica, no siendo necesaria habitualmente la realización de pruebas complementarias. Su característica evolución de crecimiento rápido y desproporcionado tras el nacimiento, seguida de una estabilización e involución progresiva, unido a la exploración física, es suficiente para diferenciar el hemangioma infantil de otras anomalías vasculares.

Los HI van a tener distinto aspecto clínico en función de las capas de piel afectadas. Las lesiones superficiales se suelen diagnosticar tan solo con la clínica, sin embargo, los hemangiomas profundos, pueden ser fácilmente confundidos con malformaciones vasculares u otros tumores.

1.11. Pruebas complementarias

En la mayoría de las ocasiones no es necesario el uso de pruebas de imagen para el diagnóstico del hemangioma infantil (10). Éstas pueden utilizarse para evaluar la extensión en profundidad de la lesión, para identificar anomalías asociadas o cuando el diagnóstico es incierto y se quiere diferenciar de otras lesiones. Las pruebas de mayor utilidad para la evaluación de estas lesiones son la ecografía y la resonancia magnética.

- **Ecografía:** Con los ultrasonidos podemos realizar seguimiento de la evolución de las lesiones, aunque en la mayoría de las ocasiones no es necesario, así como realizar cribado de afectación hepática en pacientes con hemangiomas múltiples. El uso del doppler es el método más eficiente y barato para

diferenciar hemangiomas de malformaciones vasculares y otros tumores, vasculares o no (70-72).

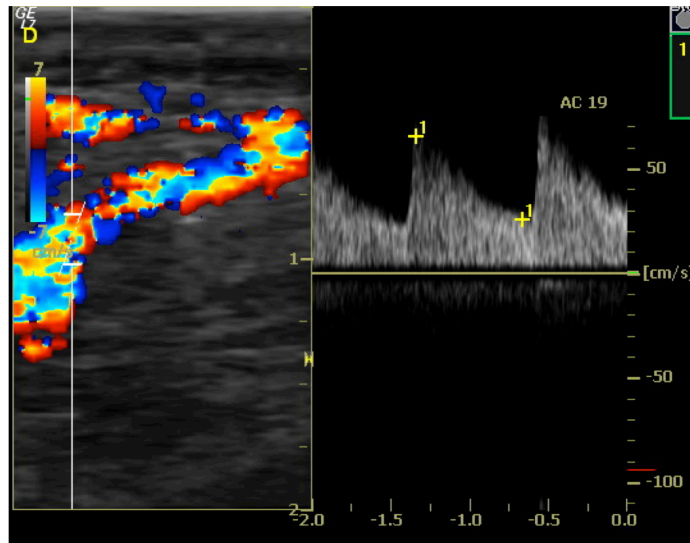


Figura 10 - Eco doppler de un hemangioma infantil

En la fase proliferativa vamos a observar una masa altamente vascularizada formada por vasos de alto flujo (71, 72). Posteriormente la masa se va transformando en una lesión cada vez menos vascular, siendo reemplazada por tejido adiposo, lo que se refleja en el estudio doppler.

- La **resonancia magnética** nos permite una definición más precisa de la naturaleza y la extensión de las lesiones, especialmente en los hemangiomas sintomáticos como es el caso de los que pueden producir obstrucción de la vía aérea (73-75). También es útil en pacientes con sospecha de PHACES o PELVIS para descartar la presencia de distintas lesiones orgánicas.

En la fase proliferativa vamos a encontrar una masa claramente delimitada isointensa al músculo en secuencias en T1, uniformemente hiperintensa en T2 y se realza de manera uniforme tras la administración de gadolinio. Cuando el hemangioma comienza la regresión, veremos hiperintensidad en T1, con una lesión menos delimitada y homogénea.

- **Otras pruebas:** en general, no suele ser necesaria la realización de escáner o angiografías en este tipo de lesiones.

1.12. Diagnóstico diferencial

Una historia clínica detallada, la exploración física y, si es necesario, una reevaluación de la lesión pasado un tiempo, nos va a permitir diferenciar un hemangioma infantil de otra anomalía vascular en la gran mayoría de pacientes (10). La ISSVA clasifica a las anomalías vasculares en 2 grandes grupos de lesiones: los tumores y las malformaciones vasculares (1).



Anomalías vasculares

Tumores	Malformaciones
<ul style="list-style-type: none">- Benignos<ul style="list-style-type: none">▪ Hemangioma infantil▪ Hemangiomas congénitos▪ Otros- Localmente agresivos- Malignos	<ul style="list-style-type: none">- Capilar- Linfática- Venosa- Arterial- Arterio-venosa

Tabla 3 - Clasificación de la ISSVA

Existen una serie de datos clínicos, biológicos y radiológicos que nos van a ayudar a realizar un correcto diagnóstico diferencial.

La aparición de la lesión tras el nacimiento con un crecimiento desproporcionado y posterior involución progresiva, nos permite diferenciar al hemangioma infantil de los tumores vasculares congénitos, que ya han completado su crecimiento en la fase fetal (76). En el caso del RICH se produce una involución rápida tras el parto, habitualmente a lo largo del primer año de vida (77). A diferencia del NICH, tumor vascular congénito no involutivo que no desaparece (78).



Figura 11 - Hemangioma Congénito Rápidamente Involutivo (RICH)

Las malformaciones vasculares también pueden confundirse con un hemangioma infantil. Las malformaciones capilares están presentes en el nacimiento, mientras que las venosas y las arteriales pueden ponerse de manifiesto más tardíamente. En general, presentan un crecimiento proporcional al del niño, sin producirse involución de las mismas y pudiendo encontrar fases de mayor crecimiento ante sepsis, cambios hormonales o traumatismos.

Dependiendo del tipo de malformación vascular, vamos a encontrar diferentes claves para distinguirlas de un hemangioma infantil. La palpación de las lesiones puede ser muy útil para establecer el diagnóstico diferencial. El hemangioma infantil no se va a conseguir vaciar de manera completa mediante la compresión de la lesión, a diferencia de las malformaciones capilares y venosas. La palpación de un flebolito en la lesión, nos va a poner en la pista de la naturaleza venosa de la misma. Tanto en las malformaciones capilares, arterio-venosas, como en los hemangiomas infantiles, vamos a encontrar calor a la palpación.

Si persisten dudas del tipo de lesión que nos encontramos, podemos solicitar pruebas de imagen complementarias, una nueva valoración de la lesión para establecer la evolución de la misma o realizar una biopsia que nos va a permitir confirmar el diagnóstico, encontrando de manera característica en el hemangioma infantil positividad para el marcador inmunohistoquímico GLUT-1.

Además de las malformaciones vasculares y los hemangiomas congénitos, existen más lesiones que pueden confundirse con el hemangioma infantil, como el hemangioendotelioma kaposiforme o el angioma en penacho. A diferencia de éstos, los hemangiomas infantiles no dan lugar a plaquetopenia ni a fenómeno de Kasabach-Merrit (79, 80).

Gran cantidad de lesiones pueden ser incluidas en el diagnóstico diferencial: xantogranuloma juvenil, hemangiopericitoma, angiofibroma congénito, angioblastoma de células gigantes, granuloma piógeno, fibrosarcoma juvenil... Está indicada la realización de una biopsia ante un comportamiento inesperado de una lesión que tenemos catalogada como hemangioma infantil o ante cualquier sospecha de malignidad.

1.13. Anatomía Patológica e inmunohistoquímica

El HI se trata de un tumor, originado a partir de la hiperplasia de células endoteliales primitivas. Las malformaciones vasculares se deben a una diferenciación anormal de los vasos sanguíneos y linfáticos. De manera característica vamos a encontrar positividad para el marcador WT-1 (Marcador del Tumor de Wilms) en los tumores vasculares, siendo negativo en las malformaciones vasculares.

El marcador WT va a ser positivo tanto en el hemangioma infantil como en los hemangiomas congénitos.

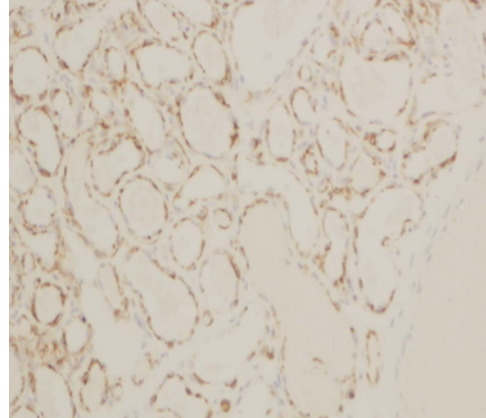


Figura 12 - WT 1 Positivo

Tras el análisis inmunohistoquímico de gran cantidad de tumores y malformaciones vasculares, se estableció que el marcador frente al transportador de glucosa tipo 1 (GLUT-1) era específico del hemangioma

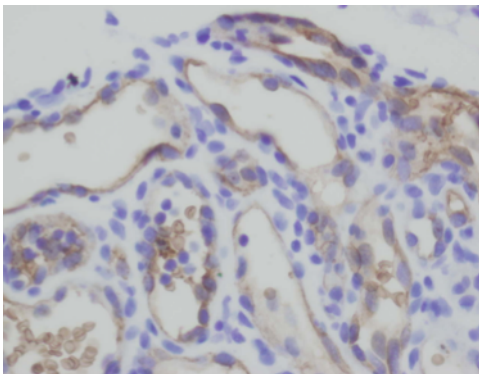


Figura 13 - GLUT 1 positivo

infantil en todas sus fases (81, 82), siendo negativo en las malformaciones vasculares, los tumores vasculares congénitos y otros tumores vasculares. El GLUT-1 también se expresa en el perineuro y la membrana citoplasmática de los hematíes, lo cual nos sirve como control interno en el análisis inmunohistoquímico del HI.

1.14. Tratamiento del hemangioma infantil

Existe una gran heterogeneidad entre los hemangiomas infantiles, en cuanto a su tamaño, localización, posibilidad de complicaciones y tiempo de evolución, por lo que el abordaje terapéutico tiene que realizarse de manera individual.

La mayor parte de los hemangiomas son de pequeño tamaño y no suelen ser preocupantes por su localización o posibilidad de complicación. En general, se deja que evolucionen de manera natural, con la fase de proliferación e involución progresiva hasta su práctica desaparición, realizándose seguimiento estrecho de los mismos de manera ambulatoria.

La indicación de tratamiento en estas lesiones es un tema de discusión (83). La decisión de observación estrecha del hemangioma o de iniciar tratamiento, debe hacerse de manera individualizada para cada paciente (84, 85).

Existen una serie de indicaciones claras para iniciar tratamiento (86, 87):

- Evitar complicaciones que puedan ser amenazantes para la vida.
- Impedir la afectación de la función de distintos órganos.
- Prevenir o mejorar la presencia de cicatrices o desfiguración permanente.
- Presencia de complicaciones (ulceración o sangrado).

Además, existe un espectro de hemangiomas que, por su localización muy visible, su tamaño, o por la ansiedad generada en los padres, van a recibir tratamiento, como pueden ser los hemangiomas faciales extensos, sobre todo si presentan componente dérmico importante.

Tanto si se decide iniciar tratamiento, como si no, se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes, especialmente en la fase proliferativa, con visitas seriadas frecuentes y documentación gráfica que permitan valorar la evolución de las lesiones.

1.14.1. Corticoides

Las primeras publicaciones del uso de corticoides sistémicos para el tratamiento del hemangioma infantil comienzan en 1968, siendo durante muchos años la primera línea de tratamiento de estas lesiones (88-91).

Los signos de respuesta al tratamiento con corticoides comienzan a ser evidentes a partir del 7º o 10º día de terapia, como un aclaramiento del color, disminución de la tasa de crecimiento y mayor suavidad a la palpación. Esta respuesta parece mejorar cuando el tratamiento se inicia de manera temprana (92, 93). Varios estudios describieron tasas de respuesta con series de pacientes tratados con corticoides que mostraron 30% de aceleración de la involución, 40% estabilización y 30% de ausencia de respuesta (11, 85, 92).

No existe un régimen posológico estandarizado para el uso de corticoides en el hemangioma infantil. Habitualmente se comienza con una dosis de 2,5-3,5 mg/kg/24h de prednisona o prednisolona por la mañana, que se mantiene durante 4-8 semanas, para posteriormente ir disminuyendo la dosis de manera paulatina en los siguientes meses.

El mecanismo de acción de los corticoides sobre el hemangioma infantil parece deberse a un efecto anti-vasculogénesis. Los corticoides producen una disminución de la producción de VEGF y otros factores angiogénicos, lo que da lugar a una inhibición de la capacidad del hemangioma para generar vasos sanguíneos *de novo*, bloqueando de esta manera el crecimiento de la lesión (94).

Existen gran cantidad de efectos secundarios descritos por el uso de corticoides en el hemangioma infantil, desde una facies cushingoide derivada de su uso continuado, alteraciones del sueño, digestivas... (95, 96). También se han descrito casos de hipertensión arterial y miocardiopatía hipertrófica (97, 98). Además hay que tener en cuenta el riesgo de inmunodepresión producido por los corticoides, así como la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

1.14.2. Interferón alfa-2a y 2b

Se trata de un antiviral desarrollado a partir de DNA recombinante que inhibe la proliferación de células endoteliales y regula la expresión de los genes y producción proteica del Factor de crecimiento de fibroblastos beta(β -FGF), que se ha utilizado como tratamiento de segunda línea en el hemangioma infantil (99-101).

En general, el interferón alfa (IFN) se reservaba a los casos que no habían respondido a corticoides, si existía una complicación al tratamiento prolongado o había contraindicación para el uso de corticoides. Tampoco se debe utilizar simultáneamente a éstos.

El IFN se utiliza de manera subcutánea a una dosis de 2 a 3 millones de Unidades/m², empezando por una dosis más baja que se va aumentando de manera progresiva. La respuesta terapéutica suele ser más lenta que con los corticoides, y es efectivo en el 80% de las ocasiones, incluso en los casos que no respondieron a corticoides. Puede dar lugar a neutropenia transitoria, fiebre, aumento de enzimas hepáticos y síntomas pseudogripales. En un 10 al 30% puede presentar neurotoxicidad (102). Su uso ha quedado totalmente relegado.

1.14.3. Vincristina

Es un agente quimioterápico que induce la apoptosis de células tumorales. Se trata de un agente anti-angiogénico que inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular (103). Se administra intravenoso de manera semanal a través de un dispositivo

conectado a una vía central, con una duración de tratamiento de unos 6 meses y una tasa de respuesta del 80%.

Posibles efectos secundarios de este tratamiento serían neuropatía periférica, dolor abdominal, pérdida de cabello o toxicidad hematológica (104).

1.14.4. Propranolol

En 2008 Léauté-Labrèze C. publica el hallazgo casual de la respuesta a propranolol en un paciente con hemangioma infantil extenso en región facial que desarrolló una miocardiopatía hipertrófica como efecto secundario de los corticoides. A las 24 horas del inicio del tratamiento con propranolol por la cardiopatía, ya se había producido blanqueamiento del color y disminución de la tensión de la lesión, que siguieron mejorando en el tiempo tras la retirada de los corticoides. En dicho artículo presentan los resultados preliminares del tratamiento con propranolol en 11 pacientes con hemangioma infantil (105).



Figura 14 - Primer paciente tratado con propranolol. A: antes del tratamiento. B: tras una semana de tratamiento. C: 6 meses de tratamiento y D: 9 meses de tratamiento (105)

A esta publicación le siguieron gran cantidad de series de casos de hemangiomas infantiles de diferente localización, tamaño y tipo, tratados con éxito con este beta-bloqueante no selectivo (106-110). Desde entonces, el propranolol se ha convertido en la primera línea terapéutica para estas lesiones. Este tratamiento, del 2008 al 2014, se ha realizado amparado en el uso compasivo de medicamentos, ya que no existían estudios que establecieran una posología y pauta de tratamiento normalizados.

En abril de 2014 la Agencia Europea del Medicamento, autoriza el uso del propranolol en el hemangioma infantil, recomendando una posología de 1,5mg/kg/12h, iniciando

el tratamiento con menor dosis que se va aumentando de manera progresiva. Se realiza un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y adaptativo, para el establecer una pauta de tratamiento y seguridad del propranolol, comparando 4 regímenes de tratamiento, frente a placebo en 460 pacientes, en el que se obtuvo que una dosis de 3 mg/kg/24horas de propranolol durante 6 meses era la mejor pauta de tratamiento en los pacientes con hemangioma infantil (111).

Los signos de respuesta al tratamiento con propranolol se observan de manera precoz, como un aclaramiento de la lesión y disminución en la tensión que se produce en la práctica totalidad de los pacientes (107, 112). La efectividad del tratamiento parece ser similar independientemente del sexo, edad de inicio de tratamiento, profundidad o localización de la lesión (110), así como si forma parte de una asociación tipo PHACES (113, 114). Sin embargo, aproximadamente en el 20% de los casos, se puede producir un nuevo crecimiento de la lesión tras la retirada del propranolol (115-117), que puede requerir, o no, la reintroducción del tratamiento.

El uso del propranolol en comparación con corticoides orales, parece ser más efectivo y mejor tolerado, presentando menores efectos secundarios (118, 119).

El mecanismo de acción del propranolol sobre el hemangioma infantil ha sido objeto de estudio desde el descubrimiento de su eficacia. Su efecto parece deberse a la combinación de varios mecanismos más que a un único proceso (120). Por una parte, el propranolol podría influir en la contracción y proliferación de los pericitos que rodean los vasos del hemangioma, regulando el flujo que le llega al tumor, produciendo una vasoconstricción a dicho nivel (121, 122). Otra teoría es que el propranolol puede intervenir en el proceso de vasculogénesis del hemangioma infantil, pudiendo presentar efecto antiproliferativo sobre las células precursoras del hemangioma infantil (HemSC) (123, 124). El propranolol, además, reduce la expresión de factores de crecimiento como el VEGF, pudiendo producir una inhibición de la angiogénesis a nivel del tumor (125, 126). Además, podría tener una actividad proapoptótica directa sobre las células endoteliales del hemangioma infantil (HaemEC) (123, 125).

Se han descrito complicaciones asociadas al uso del propranolol en el hemangioma infantil, como la bradicardia y la hipotensión, por esto en algunos centros el inicio del tratamiento se realiza bajo monitorización cardiológica (127). Los beta-bloqueantes

pueden agravar el broncoespasmo pacientes con hiperreactividad bronquial, lo que puede llevar a la suspensión del tratamiento mientras el paciente presenta clínica respiratoria. Además, los beta-bloqueantes predisponen a la hipoglucemia sintomática, por lo que debe administrarse coincidiendo con la alimentación (128). También se han descrito alteraciones en el sueño, sudoración nocturna, síntomas gastrointestinales, caries, etc.

1.14.5. Otros beta-bloqueantes

Además del propranolol y bajo el mismo mecanismo de acción, se ha propuesto el uso de otros beta-bloqueantes para el tratamiento del hemangioma infantil en diversos estudios. Uno de los más utilizados ha sido el atenolol, que parece presentar una eficacia similar al propranolol (129-131).

El nadolol, beta bloqueante no selectivo con mayor vida media que el propranolol, también se ha propuesto como alternativa, utilizándose en series de 3 y 10 pacientes, con buenos resultados (132, 133).

El timolol, como veremos más adelante, ha sido ampliamente utilizado de manera tópica para el tratamiento del hemangioma infantil.

1.14.6. Tratamiento tópico

- **Corticoides:** se han utilizado corticoides potentes de manera tópica para el tratamiento de hemangiomas, especialmente en la zona periorbitaria. Su uso debe de hacerse de manera intermitente, dejando periodos de descanso de tratamiento de 2 semanas. Como efectos secundarios destaca la atrofia cutánea, la hipopigmentación, hipertriosis e incluso puede producir supresión adrenal u otros efectos similares a su administración sistémica (134).
- **Timolol:** es un beta-bloqueante no selectivo que se comenzó a utilizar de manera tópica en hemangiomas superficiales, tras el descubrimiento de la efectividad del propranolol oral en el hemangioma infantil, intentando disminuir los efectos secundarios de éste. Parece que el uso del timolol gel al 0,5% es más efectivo en lesiones superficiales, sobre todo a nivel periorbitario y aplicándolo 2 veces al día. También se ha descrito su uso asociado a láser decolorante pulsado, y en lesiones ulceradas (135).

- **Terapia inmune:** la aplicación tópica de Imiquimod al 5% puede ser efectiva en la parte más superficial de los hemangiomas infantiles, aunque parece no tener efecto en el componente profundo del mismo (136, 137). Además puede dar lugar a úlceras o eccemas cutáneos y presenta un coste elevado, por lo que su uso es muy reducido.

1.14.7. Tratamiento intralesional

- **Corticoides:** la introducción dentro de la lesión de corticoides en un hemangioma infantil fue descrita por primera vez en 1970 con el objeto de disminuir los efectos secundarios de la medicación sistémica (138). Se realiza inyección de triamcinolona acetónido en la lesión a una dosis de 2-3mg/kg por sesión, siendo habitualmente necesario repetir el proceso de 2 a 4 ocasiones. La respuesta al tratamiento intralesional parece ser similar que la de los corticoides sistémicos, siempre que se utilice en la fase proliferativa del hemangioma (139, 140).

Se ha descrito alguna complicación derivada de la inyección de corticoides en la lesión, como puede ser atrofia de la piel, hematoma o ulceración. Ante la inyección repetida de corticoides se pueden observar similares efectos secundarios que con el tratamiento sistémico (141)

- **Bleomicina:** se trata de un antibiótico citotóxico utilizado para la esclerosis de malformaciones linfáticas macroquísticas, que se ha utilizado en alguna ocasión para el tratamiento de los hemangiomas infantiles (142, 143).

1.14.8. Tratamiento láser

Diferentes tipos de láseres han sido utilizados en el tratamiento del hemangioma infantil desde los años 80 como el Láser Argón (144) o el Neodimio:YAG (145). Pero se describieron problemas en la cicatrización, sangrado tras el tratamiento o la formación de cicatrices hipertróficas, siendo sustituidos por el Láser de colorante pulsado (146, 147).

En general, el tratamiento láser no va a producir una detención en el crecimiento del hemangioma, y puede dar lugar a la ulceración del mismo. El láser sólo penetra en la parte más superficial de la dermis, por lo que no sería válido para el tratamiento de hemangiomas de mayor profundidad. El uso del láser de colorante pulsado puede dar

lugar a ulceración, adelgazamiento de la piel, atrofia, hipopigmentación y cicatriz residual (148).

El láser de colorante pulsado para el tratamiento de hemangiomas infantiles no complicados de pequeño tamaño, no ha demostrado ser más efectivo que la simple observación de los mismos (149).

Sin embargo, sí se ha demostrado efectivo el uso del láser de colorante pulsado para el tratamiento de las telangiectasias residuales tras la involución del hemangioma.



Figura 15 - Telangiectasia residual antes y después del tratamiento láser

1.14.9. Cirugía

La posibilidad de una exéresis precoz del hemangioma, antes de que éste comience el rápido crecimiento o presente ulceración ha sido planteada en varias ocasiones (150, 151). Sin embargo, a la hora de valorar la opción quirúrgica en estos pacientes, debemos pensar detenidamente la indicación de la cirugía, el momento de realización, así como las técnica a realizar, con el objetivo de conseguir el mejor resultado estético posible (152).

Las indicaciones de cirugía durante la fase proliferativa incluyen la obstrucción (visual), deformidad (del pabellón auricular, por ejemplo en un hemangioma retroauricular), sangrado o ulceración que no responde a tratamiento. Cuando esta fase de crecimiento ha pasado, se realiza tratamiento quirúrgico por indicación estética o psicológica: la presencia o la expectativa de restos fibroadiposos , cicatrices, etc.



Figura 16 - Intervención de paciente con hemangioma en Cyrano

1.15. Complicaciones del hemangioma infantil

1.15.1. Ulceración

Según un estudio multicéntrico llevado a cabo con 1096 pacientes, el 15,8% de los hemangiomas sufren ulceración (153). Ésta se produce de manera característica en los hemangiomas superficiales alrededor de los 4 a 6 meses de edad, en el apogeo de la fase proliferativa. Puede presentarse como un blanqueamiento temprano (antes de los 3 meses) de la zona central del hemangioma como signo premonitor de una ulceración, más que del inicio de la involución (154).

Presentan predisposición a la ulceración hemangiomas localizados en zonas de roce o



Figura 17 - Hemangioma ulcerado

fricción, como pueden ser el labio inferior, o el área del pañal. Los hemangiomas ulcerados habitualmente sangran, aunque suelen hacerlo en forma de goteo. La ulceración produce dolor y, dependiendo de la localización, puede producir dificultad para la alimentación u otra clínica.

Como los hemangiomas infantiles no producen

coagulopatía, el sangrado espontáneo de un hemangioma es muy poco habitual, produciéndose solamente cuando hay ulceración del mismo, y suele carecer de relevancia clínica.

Existen múltiples herramientas terapéuticas para el manejo de los hemangiomas ulcerados, sin que se haya demostrado mayor eficacia de ninguna de ellas. Ante la sospecha de que un hemangioma infantil está comenzando a ulcerarse, está indicada la aplicación de una pomada antibiótica (mupirocina), que va a frenar o enlentecer la progresión. Además, si es posible, se realizará una cura oclusiva del hemangioma, que favorecerá la disminución del dolor. Estos niños van a presentar irritabilidad, por lo que se deben administrar analgésicos orales. En principio, no está indicada la aplicación de anestésicos tópicos. El uso de antibióticos sistémicos se reserva a la presencia de celulitis u otros datos infecciosos.

En el caso de úlceras profundas, van a ser necesarias gran cantidad de curas, con diferentes agentes, en función de la fase en la que se encuentre la ulceración. Pueden ser necesarios múltiples procedimientos: desbridamiento quirúrgico, suero salino hipertónico, nitrato de plata, laser de colorante pulsado, etc (155).

1.15.2. Alteraciones funcionales

- La **ambliopía** es una de las mayores complicaciones que puede presentar un hemangioma a nivel periocular. Según Haik et al, el 43-60% de los hemangiomas en esta localización pueden dar lugar a ambliopía (156). La



Figura 18 - Hemangioma periorbitario

obstrucción del eje visual durante 1 ó 2 semanas puede producir una disminución del desarrollo de la corteza occipital, dando lugar a un déficit visual permanente. Además, también van a producir anisometría por un aumento de la presión a nivel de la córnea y globo ocular.

La ecografía puede ser útil para la evaluación de estas lesiones, aunque la resonancia magnética nos permite visualizar con mayor exactitud la extensión

intraorbitaria del hemangioma (157). Estos pacientes deben ser valorados por un oftalmólogo.

- La **vía aérea** en pacientes con hemangioma subglótico en fase proliferativa puede verse comprometida. Son pacientes asintomáticos que en torno a los 3 meses de vida comienzan con dificultad respiratoria (158). La mitad de estos pacientes puede tener otro hemangioma a nivel cutáneo, más frecuentemente en zona cérvico-facial (159, 160).

Ante la sospecha de un hemangioma a nivel de la vía aérea, se debe de realizar una endoscopia, donde lo más habitual es encontrar una masa localizada, suave y compresible con telangiectasias a nivel de la mucosa en el área subglótica.

- El **canal auditivo** externo puede verse comprimido en hemangiomas a nivel parotídeo, lo que puede dar lugar a una pérdida de la audición, que suele mejorar tras la involución del hemangioma.

1.15.3. Insuficiencia cardiaca

Hemangiomas infantiles de gran tamaño pueden llegar a atrapar grandes volúmenes de sangre en su interior, dando lugar a insuficiencia cardiaca. Esto es más frecuente ante la presencia de múltiples hemangiomas hepáticos asociados a varias lesiones cutáneas. Es más infrecuente en lesiones únicas de gran tamaño en cualquier otra localización.

1.15.4. Alteraciones esqueléticas

El efecto masa generado por el hemangioma puede dar lugar a alteraciones y deformidades nivel óseo o de los cartílagos, aunque esto es muy poco frecuente. Dependiendo de la localización del hemangioma, podemos encontrar deformidad de los cartílagos nasales, por ejemplo, en los hemangiomas en Cyrano.

1.15.4. Hipotiroidismo

Los HI producen niveles altos de desyodasa tipo III (D3), que cataliza la conversión de tirosina (T3) en componentes biológicamente inactivos (161). El exceso de producción de D3 por parte del hemangioma, va a producir la degradación de las hormonas tiroideas, aunque solamente vamos a encontrar hipotiroidismo clínico, ante lesiones

de gran tamaño cuya secreción de D3 superen la capacidad de adaptación de la glándula tiroides. Está indicada la cuantificación de TSH en pacientes con hemangiomas de gran tamaño, y debe iniciarse tempranamente tratamiento con levotiroxina, necesitando habitualmente altas dosis del mismo.



JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

2. Justificación del tema

Desde el año 2008 contamos en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) con una consulta de anomalías vasculares pediátricas donde se realiza seguimiento de los pacientes con hemangioma infantil.

En la reunión de la ISSVA del 2008 se presentó una comunicación que revolucionaría el tratamiento de los hemangiomas infantiles: el hallazgo casual de que el tratamiento con propranolol podría acortar la evolución natural de los hemangiomas. Amparándonos en el uso compasivo de medicamentos, se inició la terapia con propranolol en alguno de nuestros pacientes, observando, efectivamente gran mejoría de las lesiones en un corto periodo de tiempo.

Durante estos 5 años, cada vez más pacientes de nuestra consulta han recibido tratamiento con propranolol oral observando mejoría de las lesiones. Sin embargo, no todos los pacientes presentan similar respuesta al tratamiento. Hay pacientes que precisan altas dosis de propranolol, y que a pesar de ello, la mejoría es escasa, y otros que presentan una rápida involución de las lesiones. También hemos observado, que en ocasiones, tras la retirada del tratamiento, se produce un nuevo aumento de las lesiones, tanto en volumen como en coloración. Es por este motivo que decidimos realizar un estudio de los pacientes con hemangioma infantil seguidos en nuestra consulta durante este periodo de tiempo.



HIPÓTESIS

3. Hipótesis

H_1 : Existe una alta tasa de respuesta al propranolol oral en el tratamiento del hemangioma infantil.

H_0 : No existe una alta tasa de respuesta al propranolol oral en el tratamiento del hemangioma infantil.



OBJETIVOS

4. Objetivos

4.1. Objetivo principal

Determinar la tasa de respuesta al tratamiento con propranolol en los pacientes con hemangioma infantil.

4.2. Objetivos secundarios

- Describir los pacientes con hemangioma infantil en el área sanitaria de A Coruña, analizando las características de los pacientes que reciben tratamiento con propranolol oral y de los que no lo reciben.
- Describir de la evolución de los pacientes que han recibido tratamiento con propranolol y de los que no.
- Analizar las diferentes variables que influyen en la respuesta al tratamiento y la evolución de los hemangiomas infantiles tratados con propranolol.
- Describir de los eventos adversos del tratamiento con propranolol.
- Describir las características de los pacientes que no responden a propranolol y la tasa de recaída tras la retirada del tratamiento.
- Describir las complicaciones y secuelas de los hemangiomas infantiles y la influencia de diferentes variables en la presencia de las mismas.
- Describir la necesidad de otros tratamientos.
- Describir la influencia en la edad de inicio del tratamiento con la evolución del hemangioma.



ASPECTOS ÉTICO- LEGALES

5. Aspectos ético legales

El estudio se realizará siguiendo las normas de buena práctica clínica de la declaración de Helsinki.

5.1. Confidencialidad de los datos

Se garantizará la confidencialidad de la información recogida según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. La base de datos se encuentra inscrita en la Agencia Española de Protección de Datos bajo el código de inscripción 2133542769, con el nombre de fichero "Hemangiomas Infantiles Propranolol", propiedad de la investigadora que realiza esta tesis. *Anexo 2.*

Se garantiza el cumplimiento del Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica.

5.2. Comité Autonómico de la Ética de la Investigación

El estudio fue enviado a valoración por el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (CAEI), emitiendo un informe favorable con código de registro en el CAEI de Galicia 2014/039. *Anexo 3.*

5.3. Consentimiento informado

Aunque se trata de un estudio retrospectivo, la mayoría de los pacientes siguen en revisión en la consulta de Anomalías Vasculares. En ese momento, se realiza una entrevista a los padres o tutores legales con el fin de obtener datos sobre la historia obstétrica y se obtiene la aceptación de participación en el estudio y firma de consentimiento informado.

5.4. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.

El carácter retrospectivo del estudio garantiza la seguridad de los pacientes que participan en él, ya que el estudio consiste en la revisión de datos presentes en la historia clínica, así como del material fotográfico.

5.5. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

La participación en este estudio no varía en absoluto la práctica clínica habitual que se lleva a cabo en pacientes con esta patología, ya que se realizarán el mismo número de revisiones y se solicitarán las mismas pruebas complementarias que si el paciente no participase en dicho estudio.

5.6. Uso compasivo de medicamentos

El Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones fuera de la ficha técnica.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, establece en su artículo 24 las garantías de disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales.

En el apartado 3 de dicho artículo, se posibilita la prescripción y aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos; este acceso a medicamentos en investigación se conoce como uso compasivo.

La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica de autonomía del paciente.

El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- a) Informar al paciente en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.
- c) Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.